

学位授与番号	医博甲第1207号
学位授与年月日	平成8年3月31日
氏名	伊 井 徹
学位論文題目	The Immunosuppressive Effects of a Leukotriene B <sub>4</sub> Receptor Antagonist on Liver Allotransplantation in Rats
論文審査委員	主 査 教 授 宮 崎 逸 夫
	副 査 教 授 小 林 健 一
	教 授 渡 邊 洋 宇

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

臓器移植後の急性拒絶反応においてアラキドン酸代謝産物の関与が知られており、実験的にそれらの代謝産物を阻害し急性拒絶反応を抑える試みが報告されている。そこで、ラット同種肝移植におけるロイコトリエンB<sub>4</sub> (leukotrieneB<sub>4</sub> : LTB<sub>4</sub>) 受容体拮抗剤 (ONO4057) の免疫抑制効果を検討し、更に、移植肝の組織中プロスタグランジンE<sub>2</sub> (prostaglandinE<sub>2</sub> : PGE<sub>2</sub>) を測定した。

実験群は以下の4群とした。1群 : Lewis rats (LEW, RT1<sup>l</sup>) にsham operationを施行し、dimethylsulfoxide (DMSO) 0.1mlを1日2回犠牲死まで連日皮下投与した群。2群 : LEWからLEWへの同系同所性肝移植 (orthotopic liver transplantation : OLT) を施行しDMSO 0.1mlを1日2回犠牲死まで連日皮下投与した群。3群 : ACI rats (ACI, RT1<sup>a</sup>) からLEWへの同種OLTを施行しDMSO 0.1mlを1日2回自然死または犠牲死まで連日皮下投与した群。4群 : ACIからLEWへの同種OLTを施行しDMSO 0.1mlに溶解したONO4057を1日2回自然死または犠牲死まで連日皮下投与した群。更に、4群をONO4057投与量により、4 a群 : 10mg/kg/day, 4 b群 : 30mg/kg/day, 4 c群 : 100mg/kg/day とした。

2, 3, 4 a群の6匹, 4 b, 4 c群の5匹の生着日数をモニターし、1, 2, 4 a群ではOLT後3, 5, 7, 14日にそれぞれ6匹ずつ、3群ではOLT後3, 5, 7日にそれぞれ6匹ずつ犠牲死させた。大動脈から血液を採取した後ただちに組織中PGE<sub>2</sub>測定のため約100mgの肝組織を採取し、安楽死させた後、組織学的検索のため残りの肝組織を摘出した。

得られた結果は以下の如く要約された。

- (1) 組織学的検索では、4 a群は3群に比べ急性拒絶反応の所見、すなわち、門脈や中心静脈の静脈内皮炎 (endothelialitis), 門脈域や類洞域の細胞浸潤、肝細胞壊死の所見がいずれも軽度であった。
- (2) 4 a, 4 b, 4 c群の平均生着日数 (37.5±10.4, 52.2±24.4, 34.0±4.9日) は3群 (13.0±3.2日) より有意に延長した。
- (3) 4 a群の移植肝組織中PGE<sub>2</sub>は3群に比べOLT後5, 7日に有意に高値であった。

以上より、同種肝移植においてONO4057は免疫抑制効果を持つことが示された。その機序としてONO4057が移植肝組織中で免疫反応を増強させるLTB<sub>4</sub>の活性を減弱させ、一方では、免疫抑制作用や肝細胞庇護作用をもつPGE<sub>2</sub>の生成を間接的に増加させるためと推測された。

本研究は、肝移植後の急性拒絶反応に及ぼすアラキドン酸代謝産物、特に、LTB<sub>4</sub>, PGE<sub>2</sub>の関与を明らかにし、LTB<sub>4</sub>受容体拮抗剤の免疫抑制効果を初めて報告しており、移植免疫学及び移植外科学における価値ある労作と評価された。